

Folyamatos glükóz monitorizálás a gyermekintenzív terápiában

Doktori tézisek

Dr. Marics Gábor

Semmelweis Egyetem
Klinikai orvostudományok Doktori Iskola



Konzulens: Dr. Tóth-Heyn Péter, Ph.D., egyetemi adjunktus

Hivatalos bírálók: Dr. Hosszúfalusi Nóra, M.D., Ph.D., egyetemi docens
Dr. Tálosi Gyula, M.D., Ph.D., egyetemi docens

Szigorlati bizottság elnöke: Dr. Iványi Zsolt, M.D., Ph.D., egyetemi docens

Szigorlati bizottság tagjai: Dr. Darvas Katalin, M.D., Ph.D., egyetemi tanár
Dr. Kovács Levente, Ph.D., egyetemi docens

Budapest
2016

Bevezetés

Régóta ismert tény, hogy súlyos, akut betegségek esetén a vércukorszint emelkedik. Már az 1930-as években ismerték a szívinfarktuson átesett betegek körében a hyperglikémiához társuló glükózuriát, azonban a klasszikus szemlélet szerint ez célszerű adaptációs válasz volt. Későbbi vizsgálatok arra világítottak rá, hogy a betegség akut szakában tapasztalt hyperglikémia rontja a betegség kimenetelét. Így megkérdőjeleződött a stressz hyperglikémia jótékony hatása, azaz az eredeti koncepció revízióra szorult, miszerint a kritikus betegségekhez társuló magas vércukorszint célszerű adaptációs válasz a megnövekedett szubsztrát igény kielégítésére.

A kritikus állapotú betegek körében végzett, „cél-vércukor értéket” bevezető vizsgálatok az ezredforduló környékén kezdődtek. A témában minden bizonnyal mérföldkőnek számít Van den Berghe 2001-ben megjelent tanulmánya. Sebészeti intenzív osztályon végzett prospektív, randomizált tanulmányába több mint ezer, lélegeztetett beteget vont be, akik között 34%-os mortalitás csökkenést tapasztalt a szoros vércukor kontrollt (céltartomány: 4,5–6,6 mmol/l) biztosító intenzív inzulinterápia (IIT) eredményeként a konvencionálisan kezelt csoporttal összehasonlítva (céltartomány: <12 mmol/l). Későbbi vizsgálatok az IIT legfontosabb mellékhatására a hypoglikémiára hívták fel a figyelmet, ami a hyperglikémia mellett független mortalitási faktor. A jelenleg érvényes felnőtt és gyermek irányelvek a hagyományos intenzív osztályos inzulin kezelést tartják biztonságosabbnak, azaz a 10-12 mmol/l feletti vércukor értékek esetén javasolják az inzulin terápia indítását.

Hagyományos, intermittáló vércukormérési protokollok mellett jelentős hypo/hyperglikémiás epizódok maradhatnak rejtve, azonban a folyamatos mérés megalapozhatja az inzulin terápia finomhangolását, elősegítheti az IIT-ban potenciálisan rejlő lehetőségek kiaknázását.

A folyamatos szubkután glükóz monitorizálás (continuous glucose monitoring - CGM), mely az intersticiumban méri a glükóz koncentrációját, diabéteszes betegek gondozási eszköze. Intenzív

osztályos használhatóságával kapcsolatos kutatások a 2000-es évek eleje óta zajlanak. A CGM rendszer három fő részből áll: szenzor, monitor, távadó. A szenzor egy platina elektróda amelyre glükóz-oxidáz enzim van impregnálva, amelyet egy speciális implantáló eszköz segítségével jutattunk a szubkután szövetbe. Az elektródán végbemenő enzimatis reakció során keletkezett áramjel arányos az intersticiális glükóz koncentrációval. A távadó a szenzor és a monitor közötti kapcsolatot tartja fenn. Az általunk használt CGM rendszer (Medtronic® Guardian® Real Time). esetében a monitor a folyamatos glükóz jelet feldolgozza, tárolja, és 5 percentként frissíti. A rendszert legalább 12 óránként kalibrálni kell referencia vércukor segítségével. Az intenzív osztályon gyakori a shock, a keringés- és légzéstámogatási igény, melyek ronthatják a szöveti perfúziót, így kérdéses, hogy a CGM megfelelő pontossággal alkalmazható-e intenzív osztályos körülmények között. Egy 2009-es, máig érvényben lévő ajánlás szerint a CGM-et a klinikai gyakorlatban önálló döntés meghozására nem lehet használni.

A folyamatos glükóz jel új távlatokat nyit meg az intenzív osztályos stressz hyperglükémiával kapcsolatos kutatásokkal kapcsolatban. Irodalmi adatokból ismert, hogy a glükóz variabilitás (GV) egyes paraméterei és a halálozás összefüggésben állnak egymással. A GV-sal kapcsolatos kutatások még gyerekcipőben járnak, fontos azonban kiemelni, hogy paraméterei sokrétűek, szofisztikáltak, így általuk lehetőség nyílik komplexebb kérdések megválaszolására. Kiszámításuk azonban meglehetősen bonyolult, ezért az eddigi kutatások általában nem használták ki a GV-ban rejlő lehetőségeket.

Célkitűzés

1. Gyermekeintenzív adatbázis létrehozása a CGM adatok feldolgozásának elősegítésére

Vizsgálataink előkészítéseképpen szükséges volt egy olyan adatbázis létrehozása, amelyből a CGM eredmények értékeléséhez szükséges valamennyi releváns klinikai adat gyorsan és egyszerűen

hozzáférhető. Mivel magyar nyelven erre alkalmas felület nem állt rendelkezésre, első feladatunknak tekintettük az adatbázis megtervezését és megalkotását.

2. A CGM pontosságának meghatározása gyermekintenzív osztályon

A 2012-ben megkezdett vizsgálsorozatok idején már rendelkezésre álltak adatok a CGM pontosságát illetően, de speciális kérdések megválaszolása előtt szükséges volt az általunk használt rendszer megbízhatóságának vizsgálata saját beteg-populációnkban is.

3. A szöveti hypoperfúzió hatásának vizsgálata a CGM pontosságára vonatkozóan

Minden klinikai ajánlás - akár diabetológiai, akár intenzív osztályos - a vércukorra vonatkozik. Ezzel szemben a CGM az intersticiális glükóz koncentrációt méri. A két kompartmentben eltérő a glükóz koncentráció, az időállandó a kettő között nagyjából 15 perc. Ezen alapprobléma ismeretében a CGM-et a vizsgáló tanulmányok hasznos monitorizáló eszköznek nyilvánították, még intenzív osztályos körülmények között is. Fontos kérdés azonban, hogy az intenzív osztályon gyakori szöveti hypoperfúzió hogyan befolyásolja a mérés pontosságát.

4. A CGM mint klinikai diagnosztikus eszköz

Számos sürgősségi állapotban a glükóz változások kinetikájának diagnosztikus jelentősége lehet. Vizsgálataink idején igyekeztünk minden tisztázatlan eredetű szénhidrát-anyagcserezavarral kezelt betegnél CGM monitorizálást végezni. A dolgozatban két olyan klinikai példát mutatunk be, ahol a CGM vizsgálat bizonytalan eredetű glükóz anyagcsere-zavar felderítéséhez nyújtott nélkülözhetetlen segítséget.

5. Glükóz variabilitást elemző program fejlesztése

A CGM segítségével nyerhető folyamatos glükóz jel új dimenziókat tár fel a GV-sal kapcsolatban. Ezen paraméterek számítása meglehetősen időigényes és bonyolult. Ennek kiküszöbölésére és a

további kutatásaink megalapozása céljából létrehoztunk egy GV-t számító programot (Glycemic Variability Analyzer Program, GVAP).

Módszerek

1. Gyermekektől gyűjtött adatbázis létrehozása a CGM adatok feldolgozásának elősegítésére

Adatbázisunk fejlesztéséhez a MS Access 2010-es verzióját használtuk. Adatbázisunk tervezésénél az volt a fő szempont, hogy rögzíteni tudjuk a demográfiai adatokon túl a legfontosabb intenzív terápiás szempontból fontos változót. Az intenzív osztályokon nagyon sok paramétert vizsgálunk. Adatbázisunkban ezeket a változókat táblákban csoportosítottuk, így külön tábla tartalmazza az ápolással, gyógyszereléssel, lélegeztetéssel, stb. kapcsolatos adatokat. A szöveti hypoperfúzióval kapcsolatos vizsgálatunk alapját a vérgáz paraméterek vizsgálatából számoltuk. Az adatbázisok legfontosabb előnye, hogy lekérdezések segítségével a különböző táblákban tárolt adatok könnyen elérhetőek. Ez nemcsak az aktuális kutatás során hasznos, hanem másik vizsgálathoz keresett adatok esetén is.

2. A CGM pontosságának meghatározása gyermekintenzív osztályon

A CGM pontosságának elemzése során a CGM és a vele azonos időben mért referencia módszer közötti különbséget hasonlítottuk össze. Vizsgálatunkban referenciaként vérgázanalizátor vagy betegágy melletti vércukormérő (POC) által mért értékek szolgáltak (GEM 3000 Premier™, Instrumentation Laboratory®; DCONT Ideal®, 77 Elektronika®).

A CGM klinikai pontosságát Clarke féle analízis segítségével értékeltük. A matematikai pontosságot Pearson korreláció elemzéssel és Bland-Altman analízissel értékeltük.

Betegpopuláció: 38 beteg, 40 CGM mérés, átlagéletkor (tartomány): 1,3 (0-18) év; nem: 10 lány, 28 fiú; az intenzív

osztályon eltöltött átlagos idő (tartomány) 21 (1-80) nap; 32/38 betegnél történt invazív légzéstartogatás a CGM monitorizálás alatt; 11/38 beteg szorult keringéstámogatásra (noradrenalin, adrenalin, dopamin). A leggyakoribb felvételi diagnózis légzési elégtelenség volt. A normalitás ellenőrzéséhez Kolmogorov–Szmirnov próbát használtunk. Vizsgálataink során felhasznált programok: MATLAB® 2010b és STATISTICA 8.

3. A szöveti hypoperfúzió hatásának vizsgálata a CGM pontosságára vonatkozóan

A vérgáz analízis során számos olyan kiegészítő laboratóriumi paraméter nyerhető, amely összefüggésbe hozható a perifériás perfúzióval. Tanulmányunkban a pH, laktát, hematokrit és szérum kálium változásának hatását vizsgáltuk a CGM pontosságára. Ehhez minden archivált vérgáz értéket felhasználtunk, amely CGM monitorizálás alatt készült. A statisztikai hatás vizsgálatához az adatbázisból nyert adatokat minden egyes paraméter esetén könnyen értékelhető tartományokba rendeztük, és vizsgáltuk, hogy van-e a különbség az egyes csoportokban a CGM és a referencia módszer által mért glükóz koncentráció között. Statisztikai módszer: ismétléses varianciaelemzés (repeated measures ANOVA). Grafikus megjelenítés: az Y tengelyen ábrázoltuk a CGM – referencia koncentráció átlagát, és standard hibáját (SEM); az X tengelyen az egyes csoportok tartományai/értékei láthatók.

4. A CGM mint klinikai diagnosztikus eszköz

▪ 1. beteg

A perzisztáló apnoe miatt intézményünkbe felvett leánygyermeknél tartósan fennálló légzési elégtelenség háttérében kongenitális centrális hypoventilációs szindróma (CCHS) igazolódott. A betegnél az apnoék mellett hypoglikémiás epizódokat is láttunk, ezért CGM vizsgálatot kezdtünk. A hypoglikémia idején levett laborvizsgálatok csökkent kortizol és emelkedett inzulin szintet mutattak. A megemelt szénhidrát bevitel és hidrokortizon szubsztitúció nem hozott érdemi javulást, ezért diazoxid terápiát kezdtünk a hyperinzulinémia

mérséklésére. A diazoxid hatásának monitorizálása céljából újabb CGM vizsgálatot indítottunk. A terápia hatásságának vizsgálatához felhasználtuk a kezelés előtti és utáni glükóz koncentrációkat. A vércukor céltartomány (3,9-7,8 mmol/l) alatt eltöltött idővel jellemeztük a diazoxid anti-hypoglikémizáló hatását, vizsgáltuk továbbá az inzulin koncentrációk változását is. A statisztikai hatást Wilcoxon próbával vizsgáltuk, a szignifikanciaszint $p < 0,05$ volt.

▪ 2. beteg

A vizsgálat idején 1,5 éves fiú gyermek oesophagus atresia miatt csőgyomorképzésen („gastric pull up”) esett át, melyet pylorotomiával egészítettek ki. Betegünk aktuális felvételére konvulzió miatt került sor. A konvulzió hátterében POC mérés segítségével detektált súlyos hypoglikémia állt (vércukor $< 2,2$ mmol/l). A konvencionális táplálás mellett indítottuk első CGM vizsgálatát, egyrészt a további hypoglikémiák detektálására, másrészt a glükózzintek kinetikájának felderítésére. A következő CGM vizsgálatot a hypoglikémiák kezelésére bevezetett maltodextrinnel kiegészített táplálás mellett végeztük.

5. Glükóz variabilitást elemző program fejlesztése

A GVAP fejlesztése során az volt a cél, hogy gyorsan, pontosan, felhasználóbarát módon számítsuk ki a leggyakoribb variabilitási paramétereket. Fejlesztői környezetként MATLAB® 2010b-t használtunk. A GVAP által számított paraméterek: (1) napon belüli GV (CONGA - Overall Net Glycemic Action); (2) napok közötti GV (MODD - Mean of Daily Differences); (3) céltartomány feletti/alatti terület (Avg. AUC-H/L); (4) céltartomány alatt/felett eltöltött idő százalékban kifejezve (PATR/PBTR); (4) glükóz változások átlagos nagysága (MAGE avg. - Mean Amplitude of Glycemic Excursions).

A GVAP validálásához tizennégy 48 órás CGM görbét használtunk fel (MAGE esetében 20 CGM görbét). Pearson analízist használtunk a MAGE avg. esetén, logaritmikus transzformáció után szintén Pearson féle korrelációt használtunk az Avg. AUC-H, PATR validálásához is. Spearman analízist használtunk az Avg. AUC-L,

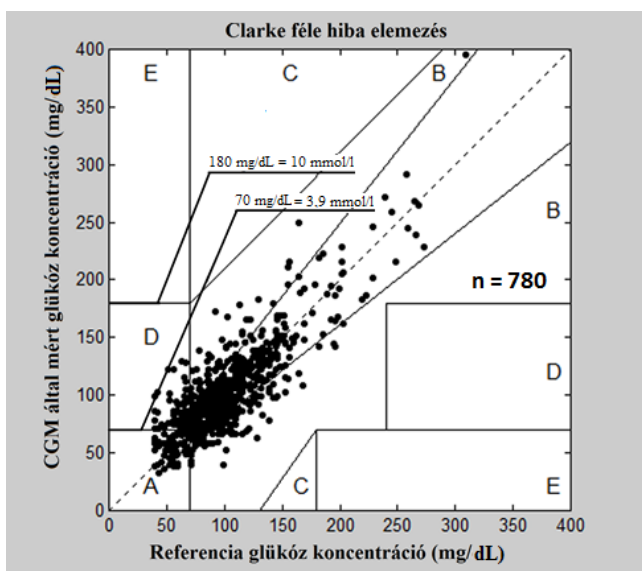
PBTR validálásához. Referenciaként a Medtronic® saját programját használtuk fel az AUC-H/L és a PATR/PBTR esetén. A GlyCulator által számított adatokat a CONGA és a MODD validálásához használtuk fel. A MAGE validálásához manuális számítást alkalmaztunk Baghurst definíciója alapján.

Az általunk fejlesztett GVAP forráskódját ingyenesen elérhetővé tettük. Vizsgáltuk a program használhatóságát az elkészített felhasználói dokumentáció alapján.

Eredmények

1. A CGM pontosságának meghatározása gyermekintenzív osztályon (1. ábra)

A CGM pontosságának meghatározásához felhasználtuk mind a kalibrációs értékeket, mind a releváns vérgáz adatokat (n=780).



1. ábra Clark féle hiba analízis.

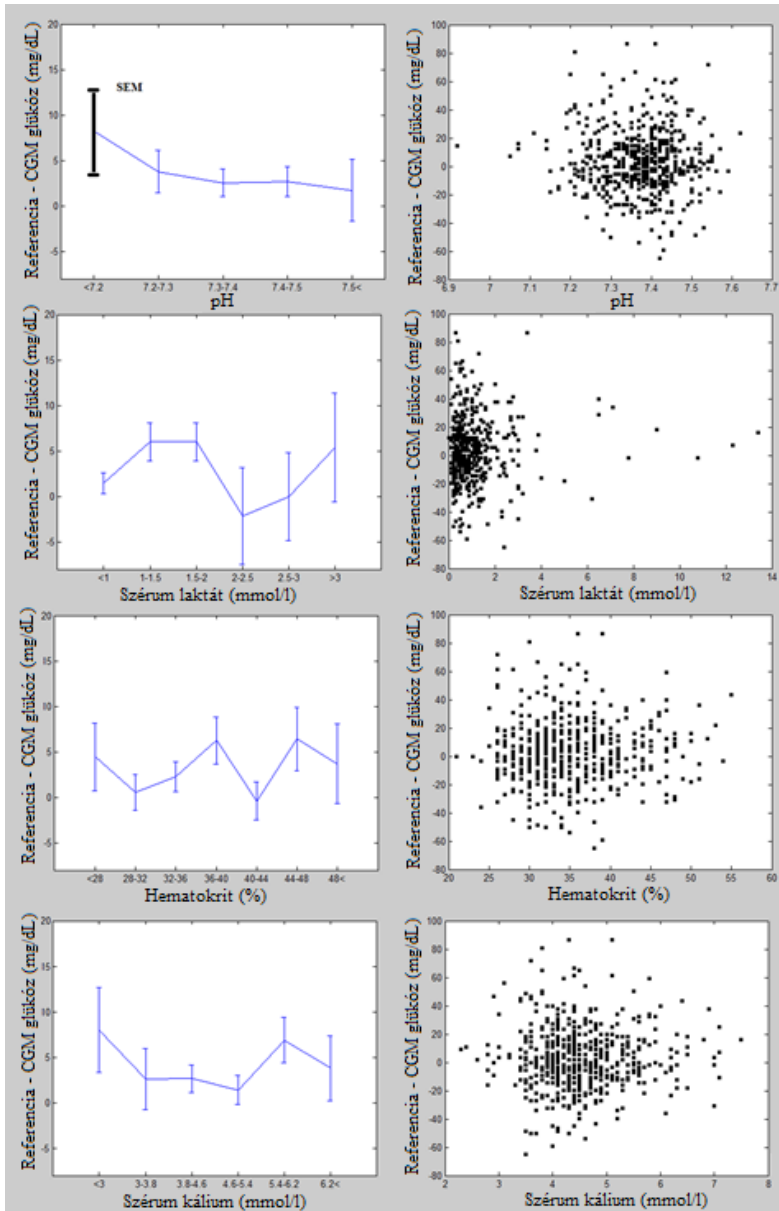
A Pearson korrelációs együttható 0,83 volt. A Bland Altman elemzés alapján az átlagos különbség a referencia és a CGM glükóz között 1,3 mg/dL (0,07 mmol/l) volt. A pontpárok közül 48 haladta

meg a kétszeres szórást (SD) jellemző határokat ($2SD = 2,3 \text{ mmol/l}$). A CGM rendszer klinikai megbízhatósága 96%-os volt a vizsgált populációnkban (Clarke A és B zóna). Az általunk vizsgált populációban a CGM rendszer pontossága a korábbi nemzetközi publikációkkal megegyezett.

2. A szöveti hypoperfúzió hatásának vizsgálata a CGM pontosságára (2. ábra)

Az egyes paraméterek esetén a referencia és a CGM különbségének átlaga a vizsgált tartományokban -2 és 8 mg/dL ($0,11$ - $0,44 \text{ mmol/l}$) volt az összes vizsgált paraméter esetén. Az 2. ábrán látható átlagok (és a hozzájuk tartozó SEM) néhány paraméter esetén tendenciát mutatnak (pH, kálium), de ezek nem érték el a statisztikai kimutathatóságot. (A vizsgált paraméterek nem mutattak normál eloszlást, ezért Friedman tesztet használtunk.). A 2. ábra jobb oldalán minden egyes mérési pont és a hozzá tartozó különbség látható. A mérési hibák elsősorban nem a szélsőértékeknél (súlyos acidózis, hyperlaktatémia, súlyos anaemia, hypo- vagy hyperkalémia) voltak, sőt ezekben a helyzetekben a CGM meglehetősen pontosnak bizonyult. A legnagyobb referencia-CGM közötti különbségek vizsgálata sem igazolt klinikailag jelentősnek tekinthető eltérést a Clarke analízis alapján.

A CGM mérési elvéből következhet, hogy a rendszer pontossága gyenge szöveti perfúzió mellett romlik. Az általunk kiválasztott paraméterek közül kulcselemként a pH-t és laktátot használtuk. De a hypoperfúziót jellemző csökkenő pH és emelkedő laktát szintek esetén sem romlott a CGM pontossága. Eredményünk összhangban van korábbi tanulmányokkal, amik igazolták, hogy sem a hypothermia, sem a vazopresszor kezelés nem rontja a CGM pontosságát. A pontfelhős ábrázolásmódból látszik, hogy a mérési hibák sztohasztikus elrendezést mutatnak, ami a rendszer bizonytalanságára utal.

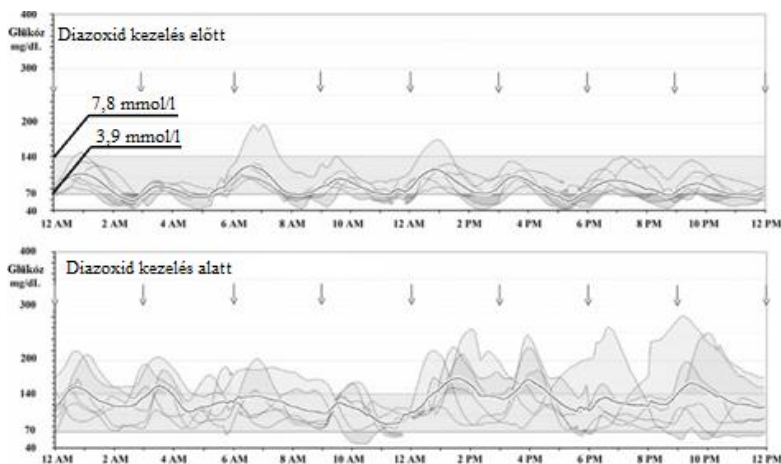


2. ábra A pH, laktát, hematokrit, kálium hatása a CGM pontosságára (18 mg/dL glükóz = 1mmol/l).

3. A CGM mint klinikai diagnosztikus eszköz

▪ 1. beteg (3. ábra)

A CCHS-ben szenvedő, lélegeztetett betegnél a CGM vizsgálat alapján a hypoglikémás epizódok tipikusan 90-120 perccel étkezést követően jelentkeztek, és a következő etetésig elhúzódtak. A glükóz koncentráció szignifikánsan nőtt a diazoxid kezelés hatására a kontroll CGM tanúsága szerint [medián, (min, max): 4,6 (2,3; 1,5) mmol/l versus 6,4 (2,7; 15,6) mmol/l, $p < 0.001$]. A hypoglikémiában ($<3,9$ mmol/l) eltöltött idő is jelentősen csökkent a diazoxid kezelés mellett (29 vs. 4 %). A korábban mért magas inzulin szint normalizálódott a kezelés megkezdése után.



3. ábra A diazoxid hatása vércukor profilra CCHS-ben szenvedő betegünkönél. A görbék az egyes napok szöveti glükóz koncentrációt jelenítik meg, a pontozott vonalak azok átlagát mutatják. A nyilak a táplálás idejét jelzik.

A CGM által feltárt posztprandiális hypoglikémiák hátterében központi szerepet játszhat az alapbetegséget okozó PHOX2B gén mutációja. Ezen központi transzkripciós faktor kóros működésének szerepe lehet CCHS-ben: a hypoglikémia érzékelés zavarában, a csökkent vegetatív válaszban és a fokozott inzulin szekrécióban.

A korábbi publikált eseteknél CCHS-hez társuló hypoglikémiákra konvulzió kapcsán derült fény, a mi esetünkben a korai diagnosztika, a CGM monitorizálás és a célzott kezelés elősegítették a szövődmények elkerülését.

▪ 2. beteg (4. ábra)

A konvulzió és hypoglikémia miatt vizsgált oesophagus atresiás kisded esetében a CGM vizsgálat jelentős étkezés utáni vércukor emelkedésre világított rá, amit 2-3 órával az étkezést követően típusos posztprandiális hypoglikémia követett. Ez a rapid szénhidrát felszívódásra jellemző CGM mintázat a pylorotomiát követően kialakult dumping szindrómát igazolt. Folyamatosan nasogastricus szondán keresztül, elhúzódó szénhidrát (maltodextrin) tartalmú tápszerrel folytattuk a táplálást. A diétás változást követően a glükóz csúcsok amplitúdója csökkent, és megszűntek a posztprandiális hypoglikémiák is. Újabb neurológiai tünet a betegnél később nem jelentkezett. Ez az első leírt ilyen eset felhívja a figyelmet a dumping szindróma, hypoglikémia és konvulziók veszélyére gyomorfelhúzásos műtétet követően.

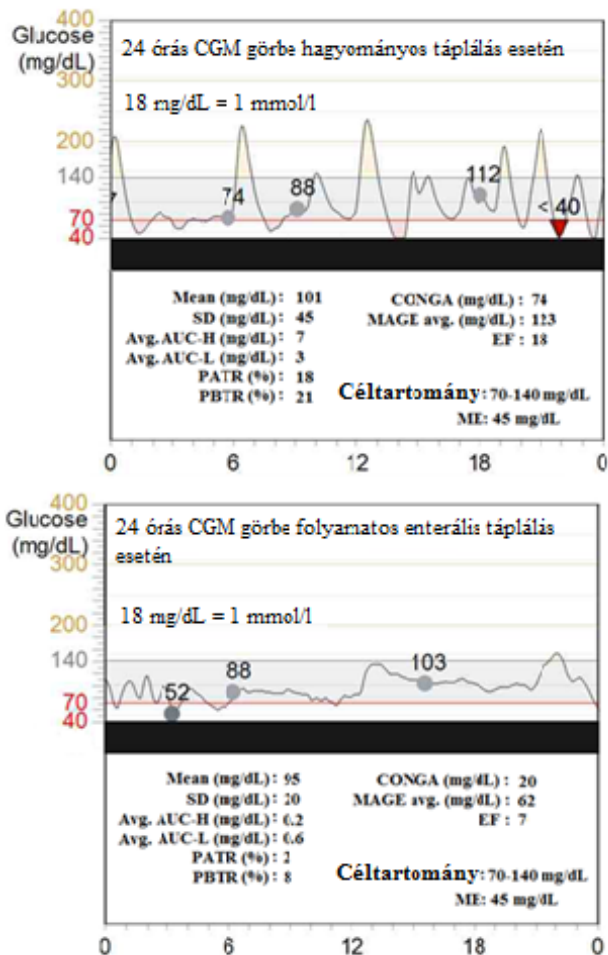
4. Glükóz variabilitást elemző program fejlesztése

A korrelációs együttható a GVAP és a referencia metódusok között minden egyes esetben meghaladta a 0.99-et. A Bland-Altman elemzés két esetben talált matematikailag érdemi (~1 mmol/l) különbséget a referencia és a GVAP számítása között, retrospektív elemzés a manuális számítás hibáját tárta fel.

A tesztfelhasználók beszámolója alapján a világhálón elérhető felhasználói dokumentáció jól szerkesztett. Segítségével a GVAP használatát fél óra alatt el lehetett sajátítani. A feltelepített Windows alapú applikáció segítségével az egyes futtatások körülbelül egy percig tartottak.

Klinikai példaként megvizsgáltuk dumping szindrómás betegünknel az indított folyamatos táplálás hatását. A GV-t jellemző paraméterek mindegyike alacsonyabb az intervenciót követően. Ebben az esetben a CONGA a leginformatívabb paraméter. A

CONGA segítségével vizsgálhatjuk legjobban a rövid távú variabilitást. Ebben az esetben konvencionális táplálás esetén az óránkénti változás meglehetősen nagy volt (CONGA = 4,1 mmol/l). A folyamatos enterális táplálás lecsillapította a kilengéseket (CONGA = 1,1 mmol/l).



4. ábra A folyamatos táplálás hatása dumping szindrómás betegünk CGM görbéjére. A szürke pontok a kalibrációkat jelzik.

A GVAP használatának elsősorban kutatási perspektíváját látjuk, akár a diabetológiában, akár az intenzív terápiában.

Következtetések

1. A CGM pontossága elmarad az analitikai mérés, a vérgáz analizátorok és a POC készülékek pontosságától, de megbízhatóan követi az intenzív osztályon kezelt betegek cukor változásait. Gyermekintenzív osztályos alkalmazása hasznos a kritikus állapotú betegek glükóz anyagcsere változásainak követésére.
2. A CGM pontossága és a szöveti hypoperfúzióra utaló laboratóriumi paraméterek között nincs összefüggés, azaz a szöveti hypoperfúzió nem rontja a CGM pontosságát, nem limitálja intenzív osztályos használatát.
3. A CGM kiválóan segíti a glükóz anyagcserezavarok pontos kinetikájának felderítésével a precíz diagnózist és terápia beállítást, egyes esetekben akár a pathomechanizmus megértését, diagnosztikus algoritmus kidolgozását is.
4. A CCHS betegeknél jelentkező hypoglikémiák pathomechanizmusában a vegetatív idegrendszer komplex működészavara játszik szerepet, aminek felderítéséhez a CGM nélkülözhetetlen eszköz volt.
5. Gyomorfelhúzásos oesophagus atresia műtétet követően hypoglikémiához és konvulzióhoz vezető dumping szindróma alakulhat ki. A pathomechanizmus felderítése mellett a konvulziók megelőzésében is értékes eszköz a CGM.
6. Az általunk fejlesztett, ingyenes forráskódú GV-t elemző program (GVAP) egyszerűen használható, megbízhatóan elemzi a folyamatos glükóz görbét és számolja ki a legfontosabb GV-t jellemző paramétereket. A GV intenzív osztályos jelentőségének megértéhez jelentős kutatási segítséget nyújt a GVAP.

Saját publikációk jegyzéke

▪ Témához kapcsolódó folyóirat cikkek

Gábor Marics*, Zsófia Lendvai*, Csaba Lódi, Levente Koncz, György Schuster, Borbála Mikos, Csaba Hermann, Attila J Szabó, Péter Tóth-Heyn. Evaluation of the open access software for calculating glucose variability parameters of a continuous subcutaneous glucose monitoring system applied at paediatric intensive care unit (PICU). **BIOMEDICAL ENGINEERING ONLINE** 14(1): 37. (2015) **IF: 1,382 (*megosztott első szerzők)**

Gábor Marics, Levente Koncz, Katalin Eitler, Barbara Vatai, Boglárka Szénási, David Zakariás, Borbála Mikos, Anna Körner, Péter Tóth-Heyn. Effects of pH, lactate, hematocrit and potassium level on the accuracy of continuous glucose monitoring (CGM) in pediatric intensive care unit. **ITALIAN JOURNAL OF PEDIATRICS** 41:(17) pp. 1-6. (2015) **IF: 1,614**

Gábor Marics, Jeanne Amiel, Barbara Vatai, Csaba Lódi, Borbála Mikos, Péter Tóth-Heyn. Autonomic dysfunction of glucose homeostasis in congenital central hypoventilation syndrome. **ACTA PAEDIATRICA** 102:(4) pp. e178-e180. (2013) **IF: 1,842**

Marics Gábor, Tóth-Heyn Péter. A sav-bázis háztartás zavarai - Ismeret, megértés, gyakorlat. **GYERMEKGYÓGYÁSZAT** 64:(5) pp. 247-250. (2013)

Marics Gábor, Koncz Levente, Körner Anna, Mikos Borbála, Tóth-Heyn Péter. A folyamatos szubkután glükózmonitorizálás szerepe az intenzív terápiában. **ORVOSI HETILAP** 154:(27) pp. 1043-1048. (2013)

▪ Témához kapcsolódó előadás kivonatok

Marics Gábor. Glükózvariabilitás a gyermekintenzív osztályon: a hiánypótló adatelemző szoftver értékelése klinikai példák

segítségével. ANESZTEZIOLOGIA ÉS INTENZÍV TERÁPIA 45:(Suppl. 1.) p. 6. 1 p. (2015)

Eitler Katalin, Tóth-Heyn Péter, **Marics Gábor**, Derzbach László, Körner Anna, Verebély Tibor. Lehet-e sebészi indikációja a folyamatos szöveti glükóz monitorizálásnak (CGM)? GYERMEKGYÓGYÁSZAT 65:(3) pp. 215-2016. (2014)

Koncz Levente, **Marics Gábor**, Kostyál Erika, Mikos Borbála, Zakariás Dávid, Bene Ruzsena, Tóth-Heyn Péter. A glükózanyagcsere akut változásainak felmérése intenzív ellátást igénylő égéssérült gyermekeknél. GYERMEKGYÓGYÁSZAT 65:(3) p. 191. 1 p. (2014)

Marics G, Vatai B, Koncz L, Eitler K, Szenasi B, Zakarias D, Mikos B, Toth-Heyn P. The accuracy of the continuous subcutaneous glucose monitoring (CGM) in pediatric critical care. PEDIATRIC CRITICAL CARE MEDICINE 15:(4 Suppl.) p. 27. (2014)

Marics G, Vatai B, Lodi C S, Koncz L, Mikos B, Toth-Heyn P. The effect of diazoxide on glycemic profile in a newborn with congenital central hypoventilation syndrome. PEDIATRIC CRITICAL CARE MEDICINE 15:(4 Suppl. 1.) p. 282. (2014)

Marics Gábor. A szöveti hipoperfúzió hatása a folyamatos szubkután glükóz monitor pontosságára. ANESZTEZIOLOGIA ÉS INTENZÍV TERÁPIA 44:(Suppl1) p. 5. 1 p. (2014)

Marics Gábor, Tóth-Heyn Péter, Eitler Katalin, Kiss Imre, Derzbach László, Körner Anna, Verebély Tibor. Hypoglykaemiás konvulzió nyelöcsőatresia-műtétet követően: sebészeti diagnózis szövetiglükóz-monitorizálás segítségével. ORVOSI HETILAP 155:(45) p. 1806. 1 p. (2014)

Vatai Barbara, **Marics Gábor**, Grozdics Enikő, Bokodi Géza, Csekő Anna, Jermendy Ágnes, Mikos Borbála, Liszkay Gábor, Tóth-Heyn Péter. Congenitális Centrális Hypoventilatio Syndroma (CCHS) és Pontocerebelláris Hypoplasia: rendkívül

hasznló távoli rokonok. ANESZTEZIOLOGIA ÉS INTENZÍV TERÁPIA 44:(1) p. 17. 1 p. (2014)

Szénási Boglárka, **Marics Gábor**, Eitler Katalin, Koncz Levente, Lódi Csaba, Tóth-Heyn Péter. Hipo- és hiperglikémia felmérése folyamatos szubkután glükóz monitorizálás segítségével gyermekintenzív osztályon. ANESZTEZIOLOGIA ÉS INTENZÍV TERÁPIA 43:(Suppl. 1) p. 12. 1 p. (2013)

Marics Gábor, Eitler Katalin, Szénási Boglárka, Vatai Barbara, Koncz Levente, Mikos Borbála, Tóth-Heyn Péter. Folyamatos szubkután glükóz monitorizálás gyermekintenzív osztályon. ANESZTEZIOLOGIA ÉS INTENZÍV TERÁPIA 43:(Suppl. 1) p. 13. 1 p. (2013)

▪ **A témához nem kapcsolódó egyéb folyóirat cikkek**

Marics G, Csekő A, Vasarhelyi B, Zakarias D, Schuster G, Szabo M. Prevalence and etiology of false normal aEEG recordings in neonatal hypoxic-ischaemic encephalopathy. **BMC PEDIATRICS** 13:(1) p. 194. 6 p. (2013) **IF: 1,918**

Énzsöly A, Dunkel P, Récsán Z, Györffy H, Tóth J, **Marics G**, Bori Z, Tóth M, Zelkó R, Paolo ML, Mátyus P, Németh J. Preliminary studies of the effects of vascular adhesion protein-1 inhibitors on experimental corneal neovascularization. **JOURNAL OF NEURAL TRANSMISSION** 118:(7) pp. 1065-1069. (2011) **IF: 2,73**